

· 综述 ·

## 道地药材传承与创新研究理论新探

黄林芳\*, 张翔, 杜志霞

(中国医学科学院 北京协和医学院 药用植物研究所, 北京 100193)

**[摘要]** 目的:道地药材是传统中医药的精髓。作为优秀中华民族文化传承的重要载体和创新的重要源泉,道地药材传承创新是一个亟待拓展的科学命题。随着现代科技的迅猛发展,我国学者在道地药材理论与实践研究方面开展了开拓性的探索。该文以理论研究为切入点,根据学术思想、形成年代、代表性人物与代表性著作总结归纳了5大基本理论,包括环境生态论、品种延续与产地变迁论、品质生态学理论、逆境效应理论及本草基因组学理论。环境生态论体现了基于“天药人合一”整体观的学术传承。品种延续与产地变迁论、品质生态学理论、逆境效应理论与本草基因组学理论则体现了传承基础上的学术思想创新。重点对道地药材创新理论进行阐述,陈述了核心学术观点与研究内容,介绍了道地药材现代研究的新技术与新方法,解析了各理论间的关联性与延续性。指出创新理论及相关创新研究体系对道地药材成因、创新种质育种等提供有力支撑。此外,还描绘了道地药材名称的演化史。并对新时代背景下,道地药材研究面临的新问题、新需求和研究思路进行讨论与展望。

**[关键词]** 道地药材; 传承; 创新; 传统中药

**[中图分类号]** R282.5;R282.7;R22;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)16-0194-09

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20181505

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180516.0933.018.html>

**[网络出版时间]** 2018-05-16 16:31

## Novel Exploration of Inheritance and Innovational Theory on Daodi Herbs

HUANG Lin-fang\*, ZHANG Xiang, DU Zhi-xia

(*Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100193, China*)

**[Abstract]** Daodi herb is an essence in traditional Chinese medicine. As an important carrier for excellent Chinese cultural heritage and an important source of innovation, the inheritance and innovation of Daodi herbs is an urgent scientific issue which needs to be expanded. With the rapid development of modern science and technology, Chinese scholars conducted pioneering exploration on theoretical and practical research of Daodi herbs. Here, with theoretical research as the breakthrough point, we summarized five basic theories: environmental ecology theory; variety continuity and origin change theory; quality ecology theory; stress-effect theory and herb genomics theory according to the academic ideas, the formation time, representative scholars and monographs. The environmental ecology theory reflected the academic inheritance based on the holistic view which named “Tian Yao Ren He Yi (union of nature, herb and human)”. Variety continuity and origin change theory, quality ecology theory, stress-effect theory and herb genomics theory reflected the academic thought innovation based on inheritance. This paper mainly elucidated the innovation theory of Daodi herbs, stated the core academic views and research contents, introduced the new techniques and new methods in the modern research of Daodi herbs, and analyzed the correlation and continuity between 5 theories. The innovation theories and related research systems would provide

**[收稿日期]** 20170911(005)

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(81473315)

**[通信作者]** \* 黄林芳,教授,博士生导师,从事中药资源学与质量评价, Tel:010-57833197, E-mail:lfhuang@implad.ac.cn

strong support for the origin of Daodi herbs and new germplasm breeding. Besides, we mapped the evolution of “Daodi herbs” names and also discussed and prospected the new problems, new demands and research thoughts in the research of Daodi herbs.

[Key words] Daodi herbs; heritage; innovation; traditional Chinese medicine

道地药材是中华民族文化传承的重要载体,创新研究刻不容缓。道地药材创新研究是时代的呼唤,是我国中医药现代化、国际化发展的必然要求,同时也是道地药材自身逻辑发展的规律。道地药材在数千年的临床中积累了大量实践与理论经验,产生了多种本草专著并形成独树一帜的学科体系。随着现代科技的迅猛发展,我国学者在道地药材创新理论与实践研究方面进行了开创性地探索,然而研究较零散,缺乏系统性总结分析。本文对道地药材研究环境生态论、品种延续与产地变迁论、品质生态学、逆境效应及本草基因组学 5 种学术理论进行梳理和提炼,分析了当前道地药材研究存在的问题,展望了未来创新研究思路。

### 1 环境生态论

环境生态论认为道地药材以产地为本,产地

决定了药材的性状与药效,内在质量与其产地和生态环境相关,人类只有顺应自然规律才能够取得良好生态效益。其核心学术思想为朴素生境观与天药人合一,强调生物与自然的统一(表 1)。中国古朴哲学观点贯穿道地药材理论,并注重生态学理念。“道”与“地”的释义,《说文解字》言:“道,所行道也。地,元气初分,轻清阳为天,重油阴为地。万物所陈列也。”道即道路,地即土地的含义。秦汉时期,在少数民族集中地域设置“道”的行政区划。唐《千金翼方》始用“道”描述产地,“道地”称谓首次出现在本草学著作中为明《本草品汇精要》。“道地药材”一词始现于《牡丹亭》。纵观道地药材研究的古代论述和演变,道地药材传统研究共有三次大发展,形成了道地药材研究的里程碑。

表 1 道地药材理论

Table 1 Daodi herbs theories

理论	代表人物	代表性论著	形成年代	学术思想
环境生态论	陶弘景、刘文泰、李时珍等	《神农本草经》,《千金翼方》,《新修本草》,《本草纲目》,《本草品汇精要》,《本草求真》	秦汉-明清 (公元 200 年—1911 年)	天药人合一,朴素生境观
品种延续与产地变迁论	胡世林、谢宗万、万德光	《中国道地药材》,《中药品种理论与应用》,《中国道地药材图说》	1980 年代	道地产区时有变迁,“择优而立”准则
品质生态学理论	陈士林、肖小河、肖培根等	《中国药材产地生态适宜性区划》,《道地药材与生态型的相关性》,《中药材生态变异的学术探讨》,《中药品质生态学:一个新兴交叉学科》	1980 年代—21 世纪初	生态型是道地药材形成的生物学实质,从生态思维角度保障与提高中药材品质
逆境效应理论	黄璐琦、郭兰萍等	《环境胁迫下次生代谢产物的积累及道地药材的形成》,《中药材道地性研究的现代生物学基础及模式假说》,《道地药材理论与文献研究》	21 世纪	环境胁迫的逆境对中药次生代谢产物积累及道地药材形成具有影响
本草基因组学理论	陈士林、宋经元等	《本草基因组学》	21 世纪	组学技术研究道地药材基原物种的生物遗传信息及其调控网络,从基因组水平研究道地药材

1.1 秦汉时期《神农本草经》奠定了本草的理论基础 秦汉(公元前 221 年—公元 220 年)时期,《神农本草经》是我国最早的药学专著,载药 365 种,首次记载了药物生长环境并对从药名上给予药材道地色彩(图 1)。如巴戟天、蜀椒、秦艽等。“采造时月、

生熟、土地所出、真伪、陈新,并各有法”,即中药产地、采收、存贮是影响药材品质与疗效的关键因素。梁代陶弘景在《神农本草经集注》指出:“诸药所生,皆有境界……江东以来,小小杂药,多出近道,气力性理,不及本邦。”<sup>[1]</sup>为“道地药材”最早雏形。秦汉

时期是进入统一中央集权的封建社会,农业、社会经济与科技都取得了巨大发展,中医药学也取得空前成就,诞生了《神农本草经》《黄帝内经》《难经》,

《伤寒杂病论》等经典著作,我国古人对药物的认识获得巨大发展,建立了较为完整的本草理论体系,促进了“道地药材”独特的医学历史现象的产生。

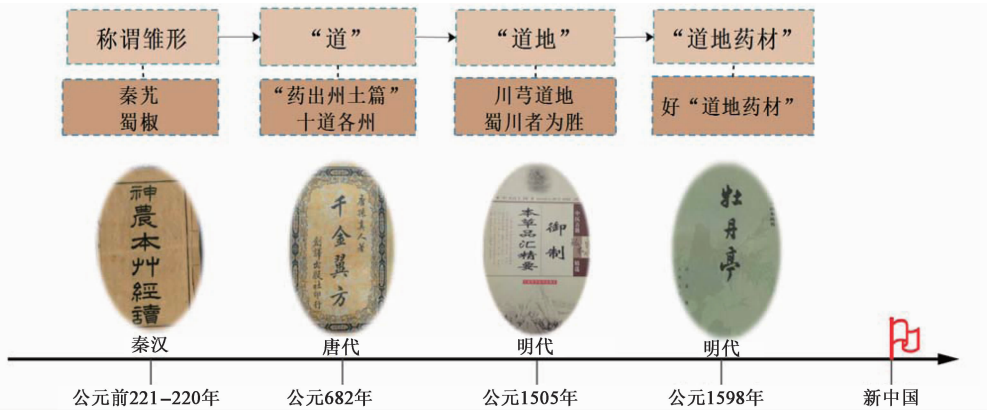


图1 道地药材名称演化  
Fig.1 Evolution of term “Daodi herbs”

**1.2 唐代《千金翼方》《新修本草》等奠定了道地药材理论** 唐代(公元618年—907年)是我国历史的鼎盛时期,本草药物知识进一步发展。孙思邈的《千金翼方》载药907种,首次用“道”描述产地,“药出州土篇”中叙述了十道各州地产药材,是道地药材名称产生的重要依据。《备急千金要方》云:“古之医者……用药必依土地,所以治十得九……凡草石药,皆须土地坚实,气味浓烈,不尔,治病不愈。”我国第一部官修本草《新修本草》序云:“动植物形成,因方舛性,春秋节变,干气殊功。离其本土,则质同而效异。”认为药物的产地、采收非常重要。收录的850种药物全部抄录了《神农本草经》和《本草经集注》中药物产地的记载,并进行了补充修订。宋代寇宗奭《本草衍义》曰:“凡用药必须择土地所宜者,用药力具,用之有据。”金代李杲《用药法象》云:“凡诸草木昆虫,产之有地,失其地,则性味少异”。除本草著作外,《通典》《元和郡县图志》等很多政典、志书对药材产地分布也多有记载,道地药材理论的在唐宋元时期已初步形成。

**1.3 明代《本草品汇精要》《本草纲目》等确立并发展了道地药材** 明清时期(公元1505年—1911年),道地药材的古典学术思想在进一步发展。“道地”始现于明刘文泰《本草品汇精要》(1505年),如千金子载“道地广州”等。“道地药材”首现于汤显祖《牡丹亭》三十四出-调药(1598年)载:“好道地药材!”自此“道地药材”之称名正言顺。《本草蒙筌》载:“地产南北相殊,药力大小悬隔……”。李时珍著《本草纲目》对我国及世界范围内产生了无与

伦比的深远影响。载药1892种,约190万字,全面总结了我国16世纪以来的医药学成就。收录的每种药物分列释名、集解、正误、修治、气味、主治、附方等项目,包含药物产地记载,以“为胜”“最胜”“为上”“为良”“尤佳”“为佳”“最佳”“为最”等词标识药物的最佳产地和品质,详细论述药材产地与质量<sup>[2]</sup>。清代《本草备要》云:“药……必详其地道形色。”《医学源流论》曰:“古方所用之药,当时效验显著,而今依方施用,意有应与不应,其故何哉?一则地气殊也,当时初用之始,必有所产之地……”。强调道地药材品质、疗效与产地有关。道地药材发展至清代已得到全面发展,蔚为大观。

环境生态论理论的形成与发展贯穿了以下主要本草著作,秦汉《神农本草经》《本经集注》;唐《千金翼方》《千金要方》《新修本草》;宋《证类本草》《本草衍义》《图经本草》;金元《用药法象》;明《本草品汇精要》《本草纲目》《农政全书》;清《纲目拾遗》《本草求真》《本草备要》;民国《药物出产辨》等系列本草阐明了药材产地与环境的重要性。体现了“阴阳”、“五行”、“天药相应”、“天人合一”等古朴哲学思想。

## 2 品种延续与产地变迁论

品种延续是指道地药材因其确切疗效及安全,品种代代相传,至今仍延续。如春秋战国《诗经》记载药物动植物约80种,《楚辞》中药用植物41种,《神农本草经》记载药物中有200多种沿用至今,其中158种收入2015年版《中国药典》(一部),如细辛、贝母等。《本经集注》始记载药物的形态品质,

后世诸家本草沿用。《新修本草》开创了图文并茂的方法规范药物形态品质,也为后世本草沿用。《本草拾遗》载海马“形似马……”。此外口耳相传形成了一些经验鉴别术语,如海马“马头蛇尾瓦楞身”,潞党参“头如狮子头,皮细起皱纹”等。大黄的本草描述,《新修本草》载:“叶、子、茎并似羊蹄,但粗长而厚。其根细者叶似宿羊蹄,大者乃如碗,长二尺。”《本草拾遗》载:“……可用蜀中似牛舌片紧硬者。”《蜀本草》载:“叶似蓖麻,根如大芋,傍生细根如牛蒡,小者也似羊蹄。”《图经本草》载:“以蜀川锦文者佳……正月内生青叶,似蓖麻,大者如扇。根如芋,大者如碗,长一二尺。傍生细根如牛蒡,小者也如芋。四月开黄花,亦有青红似荞麦花者,茎青紫色,形如竹。”李时珍曰:“蜀大山中多有之,赤茎大叶,根巨若碗,药市以大者为枕,紫地锦文也。”从文字描述结合《证类本草》《本草纲目》和《植物名实图考》的附图,可见历代的大黄均具有叶片掌状分裂、地下部分粗大等稳定特点,保障了历代药用大黄均来源掌叶组大黄。自春秋战国时期以来,中药已有数千年的药用历史,由于其品质保持了相对稳定,使道地药材得以传承与发展。

产地变迁是指随着时代、社会及中医药学发展,产生比原有道地药材更为质优效佳的新道地产区。道地药材是历史经历无数次生产实践的产物,具有人为特点。多数道地药材产区都经过一定变迁,导致产地变迁的原因主要有6点:①政治经济背景变化。宋以前,中医药主要集中在政治经济中心的黄河流域及以南区域,明清以后,随着政治中心北移,中医药及新的道地产区随之北移。如《本草纲目》曰:“上党,今潞州也……宋苏颂引《图经本草》所绘潞州者,三丫五叶,真人参也”,史载人参以上党为最好,之后,上党“由于人力所害……不再产人参”,东北地区为新的道地产区。②有毒品种的发现。如2005年版《中国药典》已删除关木通,因含马兜铃酸导致肾损伤事件。③新产区的出现。如内蒙古产肉苁蓉资源近枯竭,市场上流通多为新疆产管花肉苁蓉<sup>[3]</sup>。④气候环境多样与变化。道地药材的多产地,如白芍有川白芍、亳白芍、杭白芍;道地药材产地环境的变化,如魏晋时代“四大怀药”,咸阳产地黄质量最佳,明代怀庆府产者最胜。近年来山西临汾、运城等地黄的产量、质量较好,成为新兴道地产区<sup>[4]</sup>。⑤异地引种。如玛卡引种后在我国新疆、西藏、云南、四川等地形成大规模产地。⑥基原品种的变化。如将黄柏分别单列东北产的关黄柏与四川产

川黄柏;新疆紫草质量比原紫草药材更优等。

品种延续与产地变迁学术思想为“择优而立”。以谢宗万、胡世林、肖培根、万德光为代表代表性著作有《中国道地药材》《中国道地药材原色图说》<sup>[5-6]</sup>《中药品种理论与应用》<sup>[7]</sup>《中药品质研究-理论、方法与实践》<sup>[8-9]</sup>《中药品种、品质与药效》以及“中药材品种本草考证的思路与方法”、“论中药品种在历代本草中的变迁与发展”等文章。

### 3 品质生态学理论

中药品质生态学是中药品质学和生态学复合的综合交叉应用学科。以中药品质为研究对象,应用生态学原理与方法,探索中药品质与生态系统的相互关系及其作用机制,并在实践中应用的一门新兴学科<sup>[10]</sup>。从基因-细胞-组织-个体-种群-群落-生态系统的微观-介观-宏观多纬度探讨中药品质形成的生态学规律。包括中药品质、品质生物学成因、药用生物分布、产地与生态因子的关系、优质药材产地生态适宜性与区划、生态系统调控与保护对中药品质的影响、优质中药资源开发利用、中药品质生态学理论体系与技术方法。为科学揭示优质道地药材形成科学内涵,合理保护与利用道地药材,保障中药材安全、有效、可控、稳定与可追溯提供理论依据和技术支撑。

1988年,学者陈士林的“生态型是道地药材形成的生物学本质”的科学假说<sup>[11]</sup>从生物学角度诠释道地药材成因,分析我国中药材特有的多道地、多产区、多生态型现象。认为我国多样气候地理生态环境,以及物种内对不同环境生态条件适应与选择产生的居群变异,是道地药材形成的生态学机制。研究了川贝母及乌头品质生态学。肖小河归纳了中药系统演进基本规律:“用进废退,去伪存真,优胜劣汰,择优而立,道地自成。”并提出了生态环境主导型、生产技术主导型、生物物种主导型、人文传统主导型、多因子关联决定型五种道地药材形成模式<sup>[12]</sup>。如冬虫夏草有川草、滇草、藏草,属生态环境主导型;郁金有川郁金、温郁金、桂郁金,属生物物种主导型等。这些学术思想赋予了道地药材新的科学内涵。2012年,黄林芳对中药材品质生态型进行了五类划分,分别为气候生态型、地理生态型、群落生态型、化学生态型、品种生态型,丰富了品质生态学新理论<sup>[13]</sup>。随后提出集遗传-化学-生态特征的道地药材研究体系,即集成遗传背景分析技术、化学成分分析技术和药用植物全球产地生态适宜性分析技术(GMPGIS)综合评估道地药材的新体系,为道地

药材现代研究提供新技术和新工具<sup>[14]</sup>。已应用在肉苁蓉、黄花蒿等道地药材。

DNA 条形码技术是利用基因组中一段相对较短、标准的 DNA 片段作为物种标记的生物鉴定方法,是遗传分析较为成熟的 DNA 鉴定技术<sup>[15]</sup>。具有鉴定通用性强、结果可重复、易于推广、标准化等优点。陈士林<sup>[16]</sup>建立了以内转录间隔区 2 (ITS2) 为主, *psbA-trnH* 为辅的植物类药材 DNA 条形码鉴定体系和以 CO I 序列为主, ITS2 为辅序列的动物类药材 DNA 条形码鉴定体系。中药材 DNA 条形码分子鉴定指导原则已获准纳入《中国药典》,应用该技术研究发现了内蒙古与新疆道地产地的地理分子标记 *psbA-trnH* 序列 191 位点的 G 与 A 稳定差异<sup>[17]</sup>。新疆塔城地区 ITS 序列的 4 个稳定的 SNP 道地遗传特征位点<sup>[18]</sup>。

色谱及联用技术是化学成分分离分析主要技术。主要有 HPLC, UPLC, GC, HPCE 等技术。基于 HPLC 的化学成分分析将中国产西洋参可分为人参皂苷 Rg<sub>2</sub> ~ Rd 山海关内型和 Rb<sub>1</sub> ~ Re 山海关外型两大化学生态型;基于 UPLC-Q-TOF-MS 技术的化学成分谱图表明内蒙古与新疆产肉苁蓉显著差异, 2'-乙酰毛蕊花糖苷可作为区分两大产地化学成分 marker<sup>[17]</sup>。HS-SPME-GC-MS 技术的挥发性成分能鉴别道地产区与非道地产区的当归<sup>[19]</sup>。UPLC-PDA-Q-TOF-MS 分析表明不同产地茯苓三萜成分的种类和含量差别显著<sup>[20]</sup>。通过吴茱萸挥发油含量测定表明贵州栽培吴茱萸药材品质较好,其挥发油含量较疏毛吴茱萸高 1.73 倍。

药用植物全球产地生态适宜性区划信息系统 (GMPGIS) 是以 GIS 为关键技术的道地药材产地生态分析平台。该分析平台通过对道地药材原产地生态环境特征的抽提,应用数学建模快速对中药材产地适宜性进行全球纬度空间化、量化、可视化分析,为合理生产布局提供依据<sup>[21]</sup>。通过该技术已完成 200 余种道地药材的产地适宜性定量数值区划,出版专著《中国药材产地生态适宜性数值区划》<sup>[22]</sup>。陈士林等<sup>[23]</sup>研究表明高青蒿素含量黄花蒿生态适宜区主要在中国秦岭-淮河分界线以南,中国占全球分布的 77.08%,巴西和美国也有少量分布。黄林芳等<sup>[24]</sup>研究表明国产西洋参在气候特征上存在山海关内与山海关外两种生态型,肉苁蓉存在内蒙古与新疆两种生态型<sup>[17]</sup>。在探讨药材品质与生态因子关联性方面,研究表明温度是影响人参皂苷富集的主要生态因子,适度低温有利于提高人

参皂苷含量<sup>[25]</sup>。海拔、年降水量、日照时数是高寒地区药用植物羌活醇、异欧前胡素累积的关键因子<sup>[26]</sup>。李文涛等<sup>[27-28]</sup>通过 PLS 分析表明温度与鼓槌石斛的毛兰素含量相关,土壤类型与铁皮石斛多糖富集正相关。湿度、年降水量与青蒿素含量相关度高。郭兰萍等<sup>[29]</sup>开展生态因子对黄芩次生代谢产物积累的影响,发现黄芩中黄芩苷等多数化学组分与纬度成负相关,与温度成正相关。品质生态学研究对道地药材的种质资源保存,优良品种选育及资源可持续利用方面起到积极作用。

#### 4 逆境效应理论

逆境效应理论指药用植物在严寒、高温、干旱、重金属、伤害等环境胁迫条件下,次生代谢产物的数量增加,对道地药材成因具有影响。2007 年,黄璐琦等<sup>[30]</sup>探讨了环境胁迫与次生代谢产物累积及道地药材形成的关系。阐述了 4 种假说。①资源获得假说<sup>[31]</sup>;认为在环境恶劣条件下生长的植物生长慢而次生代谢产物多,而在良好自然条件下生长的植物,具有生长快且次生代谢产物较少的特点。②最佳防御假说<sup>[32]</sup>;认为产生植物次生代谢产物是以减少植物生长机会成本为代价。③碳素/营养平衡假说<sup>[33]</sup>;认为植物体内以碳为基础的次生代谢产物与植物体内的 C/N 比呈正相关,而以氮 (N) 为基础的次生代谢物质与植物体内的 C/N 比呈负相关。④生长/分化平衡假说<sup>[34]</sup>;在资源充沛时,植物以生长为主,在资源贫乏时,植物以分化为主,对植物生长超过对植物光合作用影响的生态因子都会导致次生代谢产物的增多。并在此基础上提出“道地药材的道地性越明显,其基因特化越明显”论点。认为道地药材的形成是基因型与生境之间互作的结果。如在缺钾、干旱逆境下苍术挥发油积累及保护酶系统在分子水平发生适应性改变。郭兰萍等<sup>[35]</sup>应用主成分分析、聚类分析等生物统计学方法揭示了道地药材苍术挥发油特征组分苍术酮、茅术醇等的特定配比关系。随机扩增多态性 (RAPD) 的居群遗传结构分析证实茅山苍术在长期适应环境的过程中已发生遗传分化。多态位点百分率分析表明,相对于茅苍术,南苍术种内遗传多样性水平及个体间遗传变异水平丰富且较高。郭兰萍等<sup>[36]</sup>指出道地药材与其他非道地药材区别主要表现为居群内基因型频率的改变,在居群水平呈现量变过程;在个体水平为微效多基因控制的数量遗传。提出以丹参为道地药材研究模型,考察遗传背景对相同环境下丹参的影响、“丹参毛状根”模型验证等研究。并提出“道地药材

的化学组成具有其独特的自适应特征”等道地药材成因假说。

袁媛等<sup>[37]</sup>探讨了表观遗传与中药材道地性,认为表观遗传现象在药材道地性形成中发挥重要作用,道地药材独特的表型特征与药用植物的生长发育密切相关。不同产地间药材表观遗传的变异主要源于环境变化产生的压力。表观遗传的观点认为变异的诱因主要是药材环境适应性变化的选择,以及表观突变速率远高于基因突变,认为环境因素是道地药材形成的关键动力,时空连续性呈现了药材遗传与表型的连续性。当前表观遗传学研究的 DNA 甲基化、组蛋白共价修饰和 miRNA 表达等研究方法已较成熟。为道地药材表观遗传研究提供了良好的技术平台。如甲基化敏感扩增多态性法、亚硫酸盐测序法、甲基化 DNA 免疫共沉淀法、高分辨率溶解曲线法等基因组 DNA 甲基化检测技术;染色质免疫共沉淀技术的组蛋白共价修饰检测技术,实际应用中可将染色质免疫沉淀技术(ChIP)与生物芯片或测序技术相结合;Northern blot,实时荧光定量 PCR 和 DNA 芯片法等 miRNA 检测技术。在遗传背景一致的情况下,道地药材表型差异是对环境适应的结果,表观遗传学是后基因组时代探索功能基因表达模式变异的研究领域之一。提出结合表观遗传与经典遗传,探讨不同生态地理区域长期选择而形成的道地药材的遗传本质。

## 5 本草基因组学理论

本草基因组学是从基因组水平研究中药,特别是道地药材及其对人体作用的一门前沿学科,利用组学技术研究道地药材的遗传信息与调控网络,诠释中药防治疾病的分子机制<sup>[38]</sup>。2010 年,陈士林等<sup>[39]</sup>提出“本草基因组学计划”,对具有重大经济价值和典型代谢途径的道地药材进行全基因组测序和后基因组学研究。至今本草基因组学已形成了较为成熟的理论体系,包括结构基因组和功能基因组、转录组与蛋白质组、代谢组、表观基因组、宏基因组等。实验方法主要有高通量测序技术、光学图谱构建技术、遗传图谱构建技术、基因文库构建技术、组织培养与遗传转化、突变库构建技术、蛋白质分离纯化与鉴定技术、基因组编辑技术等。能在药用模式生物、道地药材形成机制、基因组辅助育种、基因资源保护和利用、中药质量评控及中药新药研发等方向应用。2015 年《Science》增刊“本草基因组解读传统药物的生物学机制”一文提出本草基因组学为道地药材研究,基因组辅助育种, DNA 鉴定,基因数

据库构建等提供理论与技术支撑。

本草基因组序列包含生物起源、进化、发育及与遗传性状相关信息,是从分子层面全面解析道地药材的前提和基础,对道地药材研究产生巨大影响。国内外已经开展道地药材西洋参、丹参、甘草、青蒿的大规模转录组研究<sup>[40-43]</sup>,赤芝、紫芝、丹参及铁皮石斛等基因组测序<sup>[44-47]</sup>,人参、苦荞麦、穿心莲、紫苏等基因组图谱绘制。丹参基因组的发表推动首个药用模式植物研究体系的确立。陈晓辰等<sup>[48]</sup>阐述了宏基因组学在道地药材研究的应用,认为根际微环境在药用植物次生代谢产物形成及道地药材形成中起着重要作用,基于整体性研究策略的宏基因组学能研究不同生态型土壤微环境对道地药材成因的影响,能解析土壤微生物对道地药材的生长、次生代谢产物及道地性形成机制。DONG 等<sup>[49]</sup>应用高通量测序方法表征三七微生物群落的变化并筛选与三七死亡率相关的微生物类群,研究表明三七种植后的土壤真菌多样性显著下降;尖孢镰刀菌是导致三七幼苗死亡的根腐病病原体。宏基因组学、宏转录组学以及宏蛋白质组学的结合是研究未来道地药材微生物学领域崭新的切入点。

此外,肖小河提出中药“品-质-性-效-用”一体化,认为中药“品-质-性-效-用”是以中药本身为基础“五位一体”的系统研究<sup>[50]</sup>，“品”包括品种鉴定、演化及道地药材成因,栽培品与替代品研究等，“质”包括质量标准建立,次生代谢产物积累与形成机制,加工炮制方法对质量的影响等，“性”包括道地性与安全性等，“效”包括药效、药理及药物代谢研究等，“用”包括临床使用、中药经济与产业化研究。同时提出基于道地综合指数的中药材品质评价与控制<sup>[51]</sup>。构建基于产区相对历史调研、产地生态适宜性、商品规格等级、组分黄金比例和生物效(毒)价的中药材品质数字化一体化评价控制方法和指标体系。道地指数有助于更全面、更客观、更有效地评价控制和保证中药材品质,对中药“品-质-性-效-用”一体化与临床合理用药等也具有推动作用。并借鉴《黄帝内经》中“有故无殒,亦无殒”思想,通过“辨证论治”,“趋利避害”,“以毒攻毒”达到治疗作用,从中医药角度审视和阐释道地药材安全性,客观评价道地药材毒性与合理用药<sup>[52]</sup>。通过对道地药材药性与毒性的认识,强调的药与证之间的密切联系。以临床治疗肝病常用的熟大黄、何首乌等为研究对象,对比其在正常和疾病动物模型上的效/毒作用差异,阐明孰其对肝脏的量-效/毒关

系,为科学评价道地药材对肝脏的毒副作用和指导临床合理用药提供依据。

## 6 讨论与展望

道地药材传承创新研究是中医药发展过程中的一个重大科学问题,面临前所未有的挑战与机遇。2017年7月1日正式实施的我国第一部《中华人民共和国中医药法》首次将道地中药材作为专业术语纳入在第二十三条,提出国家建立道地中药材评价体系,支持道地中药材品种选育,扶持道地中药材生产基地建设,加强道地中药材生产基地生态环境保护,鼓励采取地理标志产品保护等措施保护道地中药材。近年来,我国道地药材传承与创新研究取得了两方面主要进展:①发掘和梳理了道地药材本草资料,明确提出了5个道地药材学术理论;②建立了道地药材鉴定与评价新技术与新方法,赋予道地药材现代科学内涵,推动了学科发展,促进道地药材规范化生产。

道地药材的广泛使用与流传自明代以来已有500多年历史。从朴素的“天药人合一”的学术观点到现代本草基因组学创新理论,从宏观性状鉴别到微观分子鉴定,从野生到规范化种植生产及分子生态育种,贯穿理论、技术与实践,既继承又创新发展。5个理论各有切入点,蕴含了生态学、系统论、复杂科学、整体观及协同论思想,相辅相成,互为促进,体现了道地药材发展过程和取得的突出成就。环境生态论主要指古人针对“诸药所生,皆有境界……”的现象提出药物的功用与其产地与生长环境关联的朴素生境观,体现了基于“天药人合一”整体观的学术传承。品种延续与产地变迁论、品质生态学理论、逆境效应理论与本草基因组学理论则体现了传承基础上的学术思想创新。品种延续与产地变迁论根据现代道地药材的生产实际存在的问题而确立,并提出道地产区“择优而立”的准则。逆境效应理论探讨寒冷、高温、干旱等环境胁迫对药用植物代谢产物的影响,并尝试从表观遗传角度揭示道地药材成因。品质生态学理论旨在从生态思维角度保障与提高中药材品质,探索中药品质与生态系统中的相互联系及其作用机制。本草基因组学理论融合本草学、中药学、基因组学、生物信息学等学科优势,立足于从基因组水平研究道地药材,在解析道地性、保护药用植物基因资源,诠释遗传资源、化学质量、药物疗效相互关系等方面形成特色与优势。后三种理论从传统走向前沿,展现了基于现代系统论与整体协同论的理论和技术创新,是当前道地药材研究的主流与

未来研究趋势。

基于道地药材具有自然与人为双重属性,系统复杂性给道地药材研究带来局限。如①道地药材标准缺失。目前尚无标准对照道地药材的系统研究。②道地产区与主产区不一致。黄芪的主产地为甘肃,而道地产区主要为山西、内蒙古。③道地产区品种种质退化。白芷种质逐年低下。④道地产区药材质量下降。河北产黄芩品质不及甘肃产。⑤道地药材安全性评价缺失。甘草、西洋参等诸多道地药材无真菌毒素、铅、镉、砷等外源性污染的限量标准。⑥生产加工工艺滞后等问题。菊花经收割-倒挂晾干-剪切传统采收加工工艺导致产量低下。⑦外来引种品种的道地产区界定。如玛卡在我国新疆、云南、四川等地引种。⑧基原品种的新变化。川黄柏市场主流品种非川黄檗,而是《中国药典》非收载品种秃叶黄檗。笔者认为未来道地药材研究需要在品质生态学、本草基因组学与逆境效应等现代创新理论的指导下,系统研究道地药材成因、基因组辅助育种、药用模式生物、基因资源保护和利用等,未来生物学领域的创新技术如精准编辑植物基因技术(基因编辑技术 CRISPR)为道地药材研究带来新的视角,能解决品种种质退化及质量低下问题,提高品质,更有效适宜逆境与抵抗疾病,此外认证道地药材产区,制定道地药材标准,规范道地药材生产是今后研究发展方向。

道地药材之“道”字,由“首”字和走之旁构成,意味着“首要的是发展”。同其他学科一样,道地药材研究是一门发展中的学科,遵循在实践中升华、在传承中创新的理念。道地药材研究将不断促进学科发展,对于加速中药现代化进程具有重大的战略性科学意义。

### [参考文献]

- [1] 陶弘景. 本草经集注[M]. 北京:学苑出版社,2008.
- [2] 李时珍. 本草纲目[M]. 北京:人民卫生出版社,2005.
- [3] 郭宝林. 道地药材的科学概念及评价方法探讨[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2005(2):57-61,141.
- [4] 何辉余. 道地药材的成因研究[J]. 中国民族民间医药,2009,18(4):5-6.
- [5] 胡世林,池群,赵中振,等. 中国道地药材[M]. 哈尔滨:黑龙江科学技术出版社,1989.
- [6] 胡世林. 中国道地药材原色图说[M]. 山东:山东科学技术出版社,1998.
- [7] 谢宗万. 中药品种理论与应用[M]. 北京:人民卫生出版社,2008.

- [ 8 ] 万德光. 中药品种品质与药效[M]. 上海:上海科学技术出版社,2007.
- [ 9 ] 万德光. 中药品质研究-理论、方法与实践[M]. 上海:上海科学技术出版社,2008:437.
- [10] 黄林芳,陈士林. 中药品质生态学:一个新兴交叉学科[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(1):1-11.
- [11] 陈士林. 道地药材与生态型的相关性[J]. 中草药,1988,19(8):40-41.
- [12] 肖小河,夏文娟,陈善墟. 中国道地药材研究概论[J]. 中国中药杂志,1995,20(6):323-326.
- [13] 黄林芳,付娟,陈士林. 中药材生态变异的学术探讨[J]. 中草药,2012,43(7):1249-1258.
- [14] 黄林芳,王雅平. 道地药材研究理论探讨[J]. 中国现代中药,2015,17(8):770-775.
- [15] Hebert P D N, Cywinska A, Ball S L, et al. Biological identifications through DNA barcodes[J]. Proc R Soc Biol Sci Ser B,2003(270):313-321.
- [16] 陈士林. 《中国药典》中药材 DNA 条形码标准序列[M]. 北京:科学出版社,2015.
- [17] 黄林芳,郑司浩,武拉斌,等. 基于化学成分及分子特征中药材肉苁蓉生态型研究[J]. 中国科学:生命科学,2014,44(3):318-328.
- [18] 黄林芳,李琳,刘德旺,等. 鉴定不同产地道地药材锁阳的方法及其试剂盒:北京,CN106834497A[P]. 2017-06-13.
- [19] TAN H S, HU D D, SONG J Z, et al. Distinguishing Radix *Angelica sinensis* from different regions by HS-SFME/GC-MS[J]. Food Chem,2012,186:200-206.
- [20] XIA B, ZHOU Y, XU H X, et al. Advanced ultra-performance liquid chromatography-photodiodearray-quadrupole time-of-flight mass spectrometric methods for simultaneous screening and quantification of triterpenoids in *Poria cocos*[J]. Food Chem,2014,152:237-244.
- [21] CHEN S L. Mapping the potential distribution of high artemisinin-yielding *Artemisia annua* L. ( Qinghao ) in China with a geographic information system Chinese medicine[J]. Chin Med,2010,5(1):1-8.
- [22] 陈士林. 中国药材产地生态适宜性数值区划[M]. 北京:科学出版社,2011:2017.
- [23] 陈士林,向丽,李琳,等. 青蒿素原料生产与资源再生全球战略研究[J]. 科学通报,2017,62(18):1982-1996.
- [24] 黄林芳,索风梅,宋经元,等. 中国产西洋参品质变异及生态型划分[J]. 药学学报,2013,48(4):580-589.
- [25] 谢彩香,索风梅,贾光林,等. 人参皂苷与生态因子的相关性[J]. 生态学报,2011,31(24):7551-7563.
- [26] 黄林芳,李文涛,王珍,等. 濒危高原植物羌活化学成分与生态因子的相关性[J]. 生态学报,2013,33(24):7667-7678.
- [27] 李文涛,黄林芳,杜静,等. 基于 PLS 分析石斛品质与生态因子的相关性[J]. 应用生态学报,2013,24(10):2787-2792.
- [28] LI L, Josef B A, LIU B, et al. Three-dimensional evaluation on ecotypic diversity of traditional Chinese medicine: A case study of *Artemisia annua* L. [J]. Front Plant Sci,2017,8:1225.
- [29] 郭兰萍,王升,张霁,等. 生态因子对黄芩次生代谢产物及无机元素的影响及黄芩道地性分析[J]. 中国科学:生命科学,2014,44(1):66-74.
- [30] 黄璐琦,郭兰萍. 环境胁迫下次生代谢产物的积累及道地药材的形成[J]. 中国中药杂志,2007,32(4):277-280.
- [31] Byers J E. Effects of body size and resource availability on dispersal in a native and a non-native estuarine snail [J]. J Exp Mar Biol Ecol,2000,248(2):133-150.
- [32] Barto E K, Cipollini D. Testing the optimal defense theory and the growth-differentiation balance hypothesis in *Arabidopsis thaliana* [J]. Oecologia,2005,146(2):169-178.
- [33] Hamilton J G, Zangerl A R, DeLucia E H, et al. The carbon-nutrient balance hypothesis: its rise and fall [J]. Ecol Lett,2001,4(1):86-95.
- [34] Frischknecht P M, Schuhmacher K, Müller-Schärer H, et al. Phenotypic plasticity of *Senecio vulgaris* from contrasting habitat types: growth and pyrrolizidine alkaloid formation [J]. J Chem Ecol, 2001, 27 ( 2 ) : 343-358.
- [35] 郭兰萍,刘俊英,吉力,等. 茅苍术道地药材的挥发油组成特征分析[J]. 中国中药杂志,2002,27(11):814-819.
- [36] 郭兰萍,黄璐琦,王敏,等. 南北苍术的 RAPD 分析及其划分的初步探讨[J]. 中国中药杂志,2001,26(3):156-158.
- [37] 袁媛,魏渊,于军,等. 表观遗传与药材道地性研究探讨[J]. 中国中药杂志,2015,40(13):2679-2683.
- [38] 陈士林,宋经元. 本草基因组学[J]. 中国中药杂志,2016,41(21):3881-3889.
- [39] 陈士林,孙永珍,徐江,等. 本草基因组计划研究策略[J]. 药学报,2010,45(7):807-812.
- [40] SUN C, LI Y, WU Q, et al. De novo sequencing and analysis of the American ginseng root transcriptome using a GS FLX Titanium platform to discover putative genes involved in ginsenoside biosynthesis [J]. BMC Genomics,2010,11:262.
- [41] LI Y, SUN C, LUO H M, et al. Transcriptome

- characterization for *Salvia miltiorrhiza* using 454 GS FLX [J]. *Acta Pharm Sin*, 2010, 45: 524-529.
- [42] LI Y, LUO H M, SUN C, et al. EST analysis reveals putative genes involved in glycyrrhizin biosynthesis [J]. *BMC Genomics*, 2010, 11: 268.
- [43] Graham I A, Besser K, Blumer S, et al. The genetic map of *Artemisia annua* L. identifies loci affecting yield of the antimalarial drug artemisinin [J]. *Science*, 2010, 327 (5963): 328-331.
- [44] CHEN S L, XU J, LIU C, et al. Genome sequence of the model medicinal mushroom *Ganoderma lucidum* [J]. *Nat Commun*, 2012; 3, 913.
- [45] ZHU Y J, XU J, SUN C, et al. Chromosome-level genome map provides insights into diverse defense mechanisms in the medicinal fungus *Ganoderma sinense* [J]. *Sci Rep*, 2015, doi: 10. 1038/srep11087.
- [46] XU H, SONG J Y, LUO H M, et al. Analysis of the genome se-quence of the medicinal plant *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Mol Plant*, 2016, 9 (6): 949-952.
- [47] ZHANG G Q, XU Q, BIAN C, et al. The *Dendrobium catenatum* Lindl. genome sequence provides insights into polysaccharide synthase, floral development and adaptive evolution [J]. *Sci Rep*, 2016, doi: 10. 1038/srep19029.
- [48] 陈晓辰, 宋经元, 董林林, 等. 宏基因组学与道地药材研究 [J]. *中草药*, 2012, 43 (12): 2315-2320.
- [49] DONG L L, JIANG X, FENG G Q, et al. Soil bacterial and fungal community dynamics in relation to *Panax notoginseng* death rate in a continuous cropping system [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 31802.
- [50] 张萍. 肖小河研究员中医药学术思想研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军医进修学院, 2012.
- [51] 肖小河, 王伽伯, 鄢丹, 等. “道地综合指数”的构建及其应用价值 [J]. *中国中药杂志*, 2012, 37 (11): 1513-1516.
- [52] 庞晶瑶, 柏兆方, 牛明, 等. 基于“有故无殒”的何首乌对正常和肝损伤大鼠毒性有保护作用对比研究 [J]. *药学报*, 2015, 50 (8): 973-979.

[责任编辑 顾雪竹]